

**Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**
Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

Tumorbildung bei Hämoblastosen

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen**

**vorgelegt von
Klaus Norbert Mees
aus Sprendlingen/Rhh.**

Mainz 1973

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg -
Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

Tumorbildung bei Hämoblastosen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Klaus Norbert Mees
aus Sprendlingen/Rhh.

Mainz 1973

Fachbereichs-

Dekan: Prof. Dr. R. Wolf

Referent: Prof. Dr. K. Hill

Coreferent: Prof. Dr. H. Bredt



Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Zur Problematik der Tumorgenese bei Hämoblastosen

1. Eigene Frage	6
1.1. Häufigkeit der Tumorbildung bei Hämoblastosen.....	6
1.2. Beziehungen zwischen Leukosetyp, Infiltrat- und Tumorlokalisation	6
2. Definitionen	7
2.1. Myelose.....	7
2.2. Lymphatische Leukose	7
2.3. Leukämie	7
2.4. Leukose	7
2.5. Leukotisches Sarkom	8
2.6. Reticulosarkom	8
2.7. Lymphosarkom	8
2.8. Osteomyelofibrose	8
3. Material und Methode	9
4. Ergebnisse	9
4.1. Häufigkeit der Leukosetypen	9
4.2. Granulocytäre Leukose.....	10
4.3. Monocytäre Leukose	15
4.4. Polycythämia vera	17
4.5. Erythroblastäre Leukose	17
4.6. Undifferenzierte Leukose	17
4.7. Lymphatische Leukose	19
4.8. Myelofibrose	25
4.9. Zusammenfassung	28
4.10. Vergleich	30

5. Diskussion.....	31
5.1. Granulocytäre Leukose	31
5.2. Monocytäre Leukose.....	34
5.3. Polycythämia vera	35
5.4. Erythroblastäre Leukose	36
5.5. Megakaryocytäre Leukose	37
5.6. Undifferenzierte Leukose	38
5.7. Lymphatische Leukose.....	40
5.8. Myelofibrose.....	43
6. Anmerkungen zur Tumorfrequenz	43
7. Anhang	47
7.1. Literaturverzeichnis	47
7.2. Dokumentationsbogen	55

Einleitung:

Vornehmlich in den letzten Jahrzehnten wurde das Auftreten von Doppeltumoren in zunehmendem Maße beschrieben. Es handelt sich hierbei um 2 Tumoren unterschiedlicher histologischer Struktur, unterschiedlicher Lokalisation sowie unterschiedlicher Metastasierung. Hinsichtlich der Genese wird neben einer genetischen Disposition die Entstehung eines Zweittumors im Rahmen der Behandlung eines initialen malignen Tumors diskutiert. Die Zunahme der Fallberichte in den letzten Jahrzehnten hat sehr wahrscheinlich ihre Ursache in einer zunehmend verlängerten Überlebensrate nach Behandlung eines Neoplasmas, in deren Verlauf ein weiterer maligner Tumor manifest werden kann sowie in einer verbesserten pathologisch-anatomischen Diagnostik. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß in über 50 % der Fallberichte Doppeltumoren entweder in dem gleichen Organ, bzw. Organsystem oder in paarigen Organen auftreten (MOERTEL 1960).

Diese Doppeltumoren können als Doppelcarcinome, -sarkome sowie als Kombination von Carcinom und Sarkom imponieren.

In die Gruppe der malignen mesenchymalen Doppeltumoren sind auch die Fälle einer Leukose bzw. Myelose einzuordnen, die in Verbindung mit einem Sarkom auftreten. Dementsprechend finden sich kasuistische Mitteilungen von Reticulo- oder Lymphosarkomen bei Leukosen (BEUTLER 1954, LÜSCHER 1960, ZEFFREN u.ULTMANN 1960, GARBSCH u. Mitarb. 1963, CHIARI 1964, MARIN-PADILLA 1964, LAZLO u. GRODE 1965, JOSEPH u.Mitarb. 1967, KRASZNAI u.Mitarb. 1967, STORTI u.Mitarb. 1967, FUKUDA 1968, CLAUSEN 1968, LOWENBRAUN u.Mitarb. 1971, KATER u.Mitarb. 1972)

Das Problem der Doppeltumoren findet sich auch bei den Leukosen. Neben der bekannten Syntropie von Reticulo- bzw. Lymphosarkom und Leukose gibt es auch Fallberichte von solitär oder multipel auftretenden leukotischen Sarkomen bei Leukosen (HITTMAIR 1950, RAGINS u. TINSLEY 1950, ROSS 1950, LUSHER 1964, LAZLO u. GRODE 1965, COMINGS u. Mitarb. 1965, HURWITZ u. Mitarb. 1967, GRALNICK u. DITTMAR 1969, WIERNICK u. SERPICK 1970, MASON 1973).

Den theoretischen Möglichkeiten bezüglich des Zeitpunktes der Tumormanifestation im Rahmen einer Hämoblastose entsprechen auch die kasuistischen Mitteilungen. Demzufolge kann sich ein Sarkom im Verlauf einer Leukose manifestieren oder einer Leukose als führendes klinisches Symptom vorausgehen. Weniger häufig finden sich Mitteilungen von gleichzeitigen Manifestationen (WIERNICK u. SERPICK 1970).

Das Auftreten von Reticulosarkomen wird vornehmlich im Verlauf einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) beschrieben. Die Zeitintervalle zwischen Diagnose der Leukose einerseits und des Reticulosarkoms (RS) andererseits schwanken zwischen 28 und 38 Monaten. Die Überlebensrate nach Diagnose des RS variiert zwischen 3-6 Monaten, so daß die Behauptung von einem finalen Auftreten gerechtfertigt erscheint.

Die RS entstammen in der überwiegenden Mehrzahl dem Knochengewebe. Hinsichtlich der Differenzierung zwischen Neoplasien des lymphoreticulären Systems im Verlauf einer Leukose und leukotischen Tumoren bei Leukosen bestehen mitunter Schwierigkeiten. COMINGS u. Mitarb. (1965) sind der Meinung, daß die Diagnose sehr wesentlich von dem Reifegrad der Tumorzellen abhängig ist.

Da die neoplastischen leukotischen Zellen oft als unreife Zellen imponieren oder ihren mesenchymalen Charakter

in den überwiegenden Fällen beibehalten, liegt es nahe sie mit Reticulumzellen zu verwechseln.

GARBSCH u. Mitarb. (1963) sowie KATER u. Mitarb. (1972) weisen auf enge topische Beziehungen zwischen Sarkomzellen und granulocytären Infiltraten hin.

WIERNICK u. SERPICK (1970) sind der Auffassung, daß viele im Zusammenhang mit einer Leukose diagnostizierten Tumoren, die als RS bzw. als Lymphosarkome (LS) klassifiziert wurden, in Wirklichkeit leukotische Tumoren waren.

"Bei der histologischen Untersuchung mit konventioneller Methodik bieten diese Sarkome häufig Bilder, die als RS oder LS bezeichnet werden können. Werden solche Tumoren enzymhistochemisch untersucht, wird der Leukosecharakter in Übereinstimmung mit der zugrunde liegenden Myelose offenbar." (LÖHR u. HILL 1973)

Somit handelt es sich bei den meisten der zitierten Beobachtungen wahrscheinlich nicht um eine gleichzeitige Neoplasie des hämopoetischen und lymphoreticulären Systems, sondern um verschiedene Manifestationen einer Leukose (STORTI u. Mitarb. 1967, FISCHER 1968, WIERNICK u. SERPICK 1970).

Diese leukotischen Sarkome, die sich vorwiegend im Verlauf einer Leukose entwickeln, imponieren als speckig-weiße oder grünliche Knoten, die im Unterschied zu den Organinfiltraten einzig aus Tumorzellen bestehen. Sowohl nach makroskopischen als auch nach histologischen Kriterien sind diese Tumoren als Sarkome zu bezeichnen (REARDON u. MOLONEY 1960, GRALNICK u. DITTMAR 1969, WIERNICK u. SERPICK 1970).

Hinsichtlich der Genese der Sarkome im Verlaufe einer Leukose besteht noch keine eindeutige Auffassung.

Das Auftreten leukotischer Tumoren wird vornehmlich erst seit einigen Jahren beschrieben. Es ist allerdings anzunehmen, daß diese Tumoren nicht erst seit kürzester Zeit auftreten. Es ist viel wahrscheinlicher, daß diese Tumoren bislang nicht als leukotische Tumoren diagnosti-

ziert wurden. Sehr wahrscheinlich entstehen diese Tumoren im Sinne einer lokalen Metastasenbildung.

Inwieweit eine myeloische Metaplasie, die in manchen Fällen beobachtet wird, als kompensatorisch oder autonom anzusehen ist, bleibt umstritten (FISCHER 1968).

Leukotische Tumoren zeigen eine gewisse Affinität zu bestimmten Gewebearten (GARBSCH u. Mitarb. 1963, JOSEPH u. Mitarb. 1966, GARFINKEL u. BENNETT 1969, WIERNICK u. SERPICK 1970, LÖHR u. HILL 1973).

An erster Stelle steht das Skelett und das Periost. Es folgen seröse Häute, Skelettmuskulatur, Lymphknoten und Haut. Demnach erscheint es als sehr wahrscheinlich, daß die Tumoren sich an den eben genannten Orten bevorzugter Disposition aus leukämischen Infiltraten entwickeln. LÖHR u. HILL (1973) beobachteten in 2 Fällen das Auftreten von leukotischen Tumoren im Bereich einer Splenektomienarbe in der Milznische. Hier stellte offensichtlich ein junges Granulationsgewebe den Nährboden für die Tumorbildung dar.

Da das Granulationsgewebe einerseits stets hämatogene Zellen enthält und andererseits im Rahmen eines reparativen Prozesses eine erhöhte Proliferationstendenz aufweist, erscheint es sehr verständlich, daß eine rasche Vermehrung der hämatogenen Zellen zur Bildung eines leukotischen Sarkoms führen kann. Ähnliches soll für alle anderen Narben gelten, also für Fälle, in denen sich primär ein Granulationsgewebe entwickelt, welches dann sekundär zur Basis einer Tumorgenese wird.

Die Auffassung, daß die Sarkome aus ortständigen reticulären Zellen entstehen, trifft wohl weniger für die leukotischen Sarkome zu (STORTI u. Mitarb. 1967, LIBRE u. MacFARLAND 1967, FISCHER 1968, GARFINKEL u. BENNETT 1969) als in erster Linie für die reticulären Sarkome.

Hinsichtlich der Genese dieser reticulocytären Sarkome wird die wahrscheinlich cancerogene Wirkung der Cytostatika sowie der Radiotherapie auf das RES diskutiert.

GARBSCH u. Mitarb. 1963, CHIARI 1964, CLAUSEN 1968 und FUKUDA 1968 sind der Meinung, daß die Cytostatika einerseits zu einer Differenzierungssperre der hämopoetischen Zellen führen, andererseits aber die Proliferationstendenz nicht beeinflussen. Somit resultiert die vermehrte Produktion unreifer pathologischer Zellelemente.

Wie bereits erwähnt treten Sarkome vornehmlich im Verlauf einer Leukose auf. Jedoch zeigen Fallberichte von RAGINS u. TINSLEY 1950, BEUTLER 1954, ZEFFREN u. ULTMANN 1960, LUSHER 1964, MARIN-PADILLA 1964, COMINGS u. Mitarb. 1965, LAZLO u. GRODE 1965, HURWITZ u. Mitarb. 1967, WIERNICK u. SERPICK 1970, LOWENBRAUN u. Mitarb. 1971, MASON 1973, daß der umgekehrte Fall ebenso möglich ist.

In diesen Fällen ist ein Sarkom das erste klinische Zeichen einer latenten Leukämie. Blutbild- und Knochenmarkskontrollen erbringen zum Zeitpunkt der Tumordiagnose keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Leukose.

In den geschilderten Fällen traten die Leukosen nach einer unterschiedlich langen Latenz (2 Wochen - 17 Monate) auf.

Bei den RS waren es etwa 5 % die zu einer leukämischen Entartung führten (ZEFFREN u. ULTMANN 1960, MARIN-PADILLA 1964, LAZLO u. GRODE 1965), bzw. 7 % (GALL u. MALLORY 1942). Bei den LS waren es 6,6 %, die mit einem leukämischen Bild einhergingen (SUGARBAKER u. CRAVER 1940).

Wie oft ein leukotisches Sarkom der Manifestation einer Leukose im Knochenmark und peripheren Blut vorausgeht läßt sich zahlenmäßig nicht sicher belegen, jedoch dürfen die Fälle in der Häufigkeit jenen Fällen nachstehen, in denen sich sekundär ein leukotisches Sarkom entwickelt.

Auch das gleichzeitige Auftreten von Leukose und RS bzw. LS wird relativ selten beobachtet. (ZEFFREN u. ULTMANN 1960, WIERNICK u. SERPICK 1970).

Eine Sonderstellung nimmt die leukämische Reticuloendotheliose - auch hairy cell Leukämie genannt - ein. Hierbei kommt es nicht zu einer circumscripten Blastombildung,

sondern zu einer diffusen Proliferation des RES im Rahmen einer Leukose. Die neoplastischen Zellen im Blut sind in überwiegender Mehrzahl reticuläre Zellelemente. Das Knochenmark ist in den meisten Fällen hypercellulär, Erythro-, Leuko- und Thrombopoese sind stark reduziert (BOURONCLE u. Mitarb. 1958).

Die im Rahmen einer hairy cell Leukämie nachweisbare Vielfalt von Zelltypen im peripheren Blut (Monocyten, Histiocyten, myeloide Zellen, Stammzellen) wird auf die Multipotenz der Reticulumzelle zurückgeführt (MARIN - PADILLA 1964).

Die leukämischen Reticuloendotheliosen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst.

1. Eigene Frage:

1.1. Die Tumorbildung im Rahmen einer Hämoblastose ist bereits seit langem bekannt, jedoch existieren bislang in der Literatur noch keine systematischen Studien, die alle Formen der Hämoblastosen gleichermaßen in ihrer Tendenz zur Tumorbildung erfassen.

Wohl gibt es Studien, welche die Häufigkeit der Syntrope von LS bzw. RS und Leukose beleuchten (SUGARBAKER u. GRAVER 1940, GALL u. MALLORY 1942, BERMAN 1953, BOURONCLE u. Mitarb. 1958, ZEFFREN u. ULTMANN 1960, ROSENBERG u. Mitarb. 1961, MARIN-PADILLA 1964, LAZLO u. GRODE 1965).

1.2. Bei den leukotischen Tumoren hat sich gezeigt, daß eine bestimmte Organdisposition besteht. So ist z.B. der klassische Sitz des Chloroms das Periost der Orbita. Somit erschien der Versuch interessant eine Beziehung zwischen Leukosetyp und Muster der Organinfiltration sowie Tumormanifestation im Sinne einer Organdisposition zu untersuchen.

2. Definitionen:

Im Rahmen der Aufschlüsselung wurden folgende Definitionen verwendet:

2.1. Myelose: Autonome Proliferation der hämopoetischen Zellen im Knochenmark.

Den Proliferationsreihen entsprechend unterscheidet man:

2.1.1. granulocytäre Myelose: unter Berücksichtigung aller Differenzierungsstufen und unterschiedlichen Ausreifungstendenzen.

2.1.2. monocytäre Myelose: als besondere Differenzierungsform der granulocytären Reihe; Promyelocytenabkunft des Monocyten (LEDER 1967).

2.1.3. Polycythämia vera

2.1.4. erythroblastäre Myelose

2.1.5. megakaryocytäre Myelose

2.1.6. undifferenzierte Myelose

2.2. Die lymphatischen Leukosen werden als autonome Proliferation des lymphatischen Gewebes den Myelosen parallel gestellt.

2.3. Leukämie: hämatogene Aussaat myeloischer als auch lymphatischer Zellen. Hinsichtlich der Verlaufsform wurde jeweils unterschieden zwischen leukämischen und aleukämischen sowie reifzelligen und unreifzelligen Formen.

2.4. Leukose: Myelose mit extramedullären Infiltraten.

2.5. leukotisches Sarkom: medullärer oder extramedullärer Tumor, der aus leukotischen Zellen besteht und alle Zeichen der Malignität wie destruierendes und infiltrierendes Wachstum zeigt.

2.5.1. Der Granulopoese entstammen unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Formen:

2.5.1.1. Chlorom: grün pigmentierter Tumor

2.5.1.2. Myeloblastom: nicht pigmentiertes Pendant zu dem Chlorom

2.5.1.3. Myelocytom: unterscheidet sich vom Myeloblastom nur hinsichtlich des Reifegrades der Tumorzellen.

2.5.1.4. granulocyttäres Sarkom: synonyme Bezeichnung für Chlorom, Myeloblastom, Myelocytom (RAPPAPORT 1966)

2.5.1.5. Monocytom: Sarkom, das sich überwiegend aus monocytären Zellelementen zusammensetzt.

2.5.2. Der Erythropoese entstammen Sarkome, die in der Literatur als Erythroblastome oder maligne Erythroblastome (SIEDE u. ROTTER 1950) beschrieben werden.

2.5.3. Der Thrombopoese entstammen in Anlehnung an die in der Literatur beschriebenen thrombopoetischen Sarkome, die Megakaryocytoeme, denen sicherlich auch ein Teil der atypischen Riesenzellsarkome bei Leukosen zuzuordnen sind (ROHR 1960).

2.6. RS: histologisch als RS beschriebene Tumoren

2.7. Lymphosarkom: lokales Sarkom aus atypischen lymphatischen Zellen

2.8. Osteomyelofibrose: Verfaserung des Knochenmarkes ohne Berücksichtigung der Grunderkrankung.

3. Material und Methode:

- 3.1. Aus einer Gesamtzahl von 12500 Sektionen aus den Jahren 1961 bis 1972 (einschl. Sekt.Nr. 500) des Pathologischen Institutes der Johannes-Gutenberg Universität Mainz wurden insgesamt 266 Fälle von Hämoblastosen einschließlich 21 Fälle von Myelofibrose unter Berücksichtigung klinischer Angaben auf Dokumentationsbogen (s. Anlage) registriert.
- 3.2. Die Information wurde auf Lochkarten übertragen und anschließend mit Hilfe von Kontingenztafeln aufgeschlüsselt.

4. Ergebnisse:

4.1. Häufigkeit der Leukosetypen (s.Abb.1)

LEUKOSETYP	(n)	(%)
granulocytär	106	40
monocytär	8	3
Polycythämia vera	4	2
erythroblastär	4	2
megakaryocytär	—	—
undifferenziert	82	31
lymphatisch	53	20
Myelofibrose	21	8
Summe :	266	100

Abb.1 Häufigkeit der Leukosetypen bei 266 Hämoblastosen.
(Absolute —n— und relative —%— Häufigkeiten.
Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der Hämoblastosen bezogen)

Wie aus der Abbildung hervorgeht, waren die granulo-

cytären Leukosen die am stärksten vertretene Hämoblastose. An 2. Stelle folgten die undifferenzierten Leukosen (Blastenleukosen) mit 31% und an 3. Stelle rangierten mit 20% die Lymphadenosen.

4.2. granulocytäre Leukose:

4.2.1. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Verlaufsformen (s. Abb. 2)

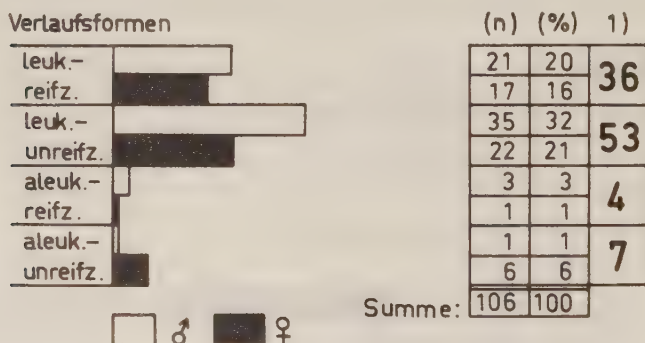


Abb. 2 Granulocytäre Leukose: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Verlaufsformen. (Absolute - n - und relative - % - Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der granulocytären Leukosen bezogen).
 1) relative Häufigkeit (Summe der gleichartigen Verlaufsformen bei männl. und weibl. Geschlecht.

In knapp mehr als der Hälfte der Fälle zeigte sich eine leukämisch-unreifzellige Verlaufsform mit deutlichem Abstand gefolgt von der leukämisch-reifzelligen Form.

4.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung bei unterschiedlicher Verlaufsform

4.2.2.1. leukämisch-reifzellige Verlaufsform (s. Abb. 3)

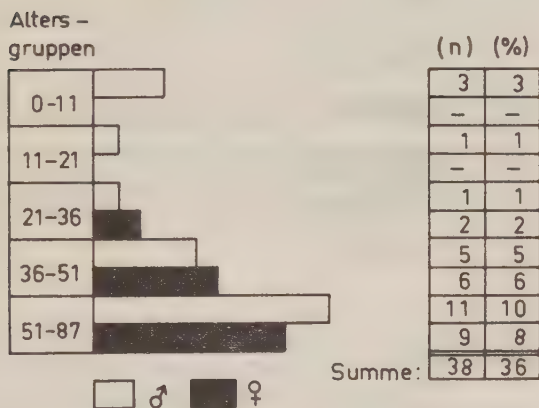


Abb. 3. Granulocytäre Leukose: Alters- und Geschlechtsverteilung bei leukämisch-reifzelliger Verlaufsform. (Absolute - n - und relative - % - Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der granulocytären Leukosen bezogen).

Abb.3 zeigt einen primären Altersgipfel innerhalb der ersten 11 Lebensjahre sowie einen absoluten Gipfel zwischen dem 51. und 87. Lebensjahr.

4.2.2.2. leukämisch-unreifezellige Verlaufsform (s.Abb.4)

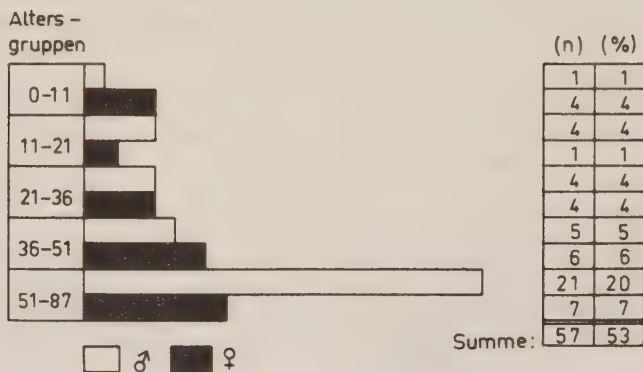


Abb. 4 Granulocytäre Leukose: Alters- und Geschlechtsverteilung bei leukämisch-unreifezelliger Verlaufsform. (Absolute -n- und relative -%- Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der granulocytären Leukosen bezogen).

Bei der leukämisch-unreifezelligen Verlaufsform lag der Altersgipfel jenseits des 51. Lebensjahres.

4.2.2.3. aleukämisch-reifezellige Verlaufsform

Diese Verlaufsform trat so selten auf (s.Abb.2), daß keinerlei Gesetzmäßigkeiten erstellt werden können.

4.2.2.4. aleukämisch-unreifezellige Verlaufsform

Auch hier verbietet die relativ geringe Anzahl dieser Verlaufsformen (s.Abb.2) das Ableiten von Gesetzmäßigkeiten.

4.2.3. Organinfiltrate

4.2.3.1. Milz (s. Abb. 5)

4.2.3.2. Leber(s. Abb. 6)

4.2.3.3. Meningen

Die Neigung zur Infiltration der Meningen war relativ selten, so wurden lediglich bei 3 Fällen von leukämisch-reifzelliger Verlaufsform (8%) und bei 4 Fällen von leukämisch-unreifzelliger Verlaufsform (7%) Infiltrate in den Meningen gefunden.

4.2.3.4. Niere (s. Abb.7.)

4.2.3.5. Lymphknoten (s.Abb.8)

4.2.3.6. sonstige Lokalisation (s.Abb.9)

 leuk.-reifz.  aleuk.-reifz.
 leuk.-unreifz.  aleuk.-unreifz.

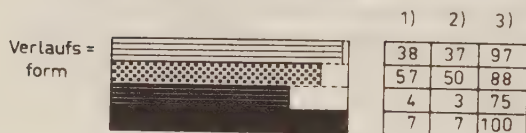


Abb. 5 MILZ

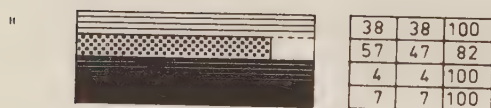


Abb. 6 LEBER

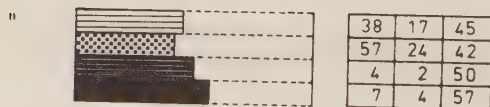


Abb. 7 NIERE



Abb. 8 LYMPHKNOTEN

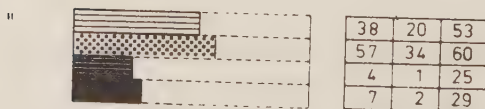


Abb. 9 SONSTIGE LOKALISATION

GRANULOCYTARE LEUKOSE: ORGANINFILTRATE

- 1 Gesamtzahl der Leukosen der jeweiligen Verlaufsform
- 2 davon mit Infiltrationen einhergehend
- 3 Anteil der infiltratbildenden Verlaufsformen (%)

4.2.4. Tumorbildung (s.Tab.1)

Verlaufsform	Knochenmark	Haut	Niere	Netz	Periost	Leber	Milz	Lymphknoten	Sonstige Lokalisation	Gesamtzahl 1)	davon tumorbildend 2)
leuk.-reifz.	3 (8)	1 (3)	2 (5)	-	-	1 (3)	2 (5)	2 (5)	8 (21)	38	9
leuk.-unreifz.	1 (2)	1 (2)	7 (12)	-	1 (2)	5 (9)	2 (4)	2 (4)	10 (18)	57	15
oleuk.-reifz.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aleuk.-unreifz.	-	-	-	-	-	1 (14)	1 (14)	-	-	7	3
Leukosen insgesamt	4 (4)	2 (2)	9 (8)	-	1 (1)	7 (7)	5 (5)	4 (4)	18 (17)		

Tab. 1 Granulocytäre Leukose: Tumorbildung.
 (Die Zahlen in Klammer sind Prozentangaben, bezogen auf die Zahl der Leukosen der jeweiligen Verlaufsform).
 1) Gesamtzahl der Leukosen der jeweiligen Verlaufsform.
 2) Die aufgeführten Tumoren können solitär oder multipel auftreten. (s. auch Tab.9)
 3) Die Prozentangaben sind auf die Gesamtzahl der granulocytären Leukosen bezogen.

Tab. 1 zeigt, daß die Tendenz zur Tumorbildung bei den unreifzelligen Formen stärker als bei den reifzelligen Formen ausgeprägt ist, etwa im Verhältnis 2:1. Jede 12. granulocytäre Leukose ging mit einer Tumorbildung in der Niere einher. Bei jeder 15. granulocytären Leukose ließ sich ein Sarkom in der Leber und bei jeder 20. ein Sarkom in der Milz nachweisen.

4.3. monocytäre Leukose:

4.3.1. Häufigkeit (s.Abb. 1)

4.3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Bei insgesamt 8 Fällen manifestierten sich die Leuko-

sen in 4 Fällen in der 5. Altersgruppe (51-87 Jahre) und je 2 Fälle in der 1. (0-11 Jahre) und 3. Altersgruppe (21-36 Jahre).

Es zeigte sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes im Verhältnis 5:3

Diese Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht als signifikant interpretiert werden.

4.3.3. Organinfiltrate (s. Abb. 10)

		(n)	(%)
Milz		8	100
Leber		8	100
Meningen		—	—
Niere		4	50
Lymphknoten		7	88
Sonst. Lok.		6	75

Abb. 10 Monocytaire Leukose: Organinfiltrate.
(Absolute -n- und relative -%- Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der monocytären Leukosen bezogen.)

4.3.4. Tumorbildung (s.Tab.2)

Knochen mark	Haut	Niere	Netz	Periost	Leber	Mäz	Lymph- knoten	Sonstige Lokalisa- tion	Gesamt- zahl 1)	davon tumor- bildend 2)
1 (13)	-	-	-	-	1 (13)	1 (13)	2 (25)	3 (38)	8	3

Tab.2 Monocytaire Leukose: Tumorbildung
(Die Zahlen in Klammer sind Pro-
zentangaben, bezogen auf die Ge-
samtzahl der monocytären Leuko-
sen).

¹Gesamtzahl der monocytären Leukosen

²Die aufgeführten Tumoren können
solitär oder multipel auftreten
(s.auch S. 45)

4.4. Polycythämia vera:

4.4.1. Häufigkeit (s. Abb.1)

4.4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung, Organinfil-
trate und Tumorbildung (s. Tab.3)

4.5. erythroblastäre Leukose:

4.5.1. Häufigkeit (s.Abb.1)

4.5.2. Alters- und Geschlechtsverteilung, Organin-
filtrate und Tumorbildung (s.Tab. 4)

4.6. undifferenzierte Leukose:

4.6.1. Häufigkeit (s. Abb.1)

4.6.2. Alters- und Geschlechtsverteilung (s.Abb.11)

Lfd. Nr.	Alter bei Diagnose(J.)	Geschlecht	Infiltrat	Tumor
1	41	♀	Leber, Milz	—
2	55	♂	—	—
3	50	♂	—	—
4	70	♀	—	—

Tab.3 Polycythämia vera: Alters- und Geschlechtsverteilung, Organinfiltrate und Tumorbildung.
(Darstellung von 4 Fällen).

Lfd. Nr.	Alter bei Diagnose(J.)	Geschlecht	Infiltrat	Tumor
1	61	♂	—	—
2	60	♀	Milz Leber, Niere	—
3	48	♂	—	—
4	67	♂	Milz, Leber Ly.-knoten	—

Tab.4 Erythroblastäre Leukose: Alters- und Geschlechtsverteilung, Organinfiltrate und Tumorbildung.
(Darstellung von 4 Fällen)

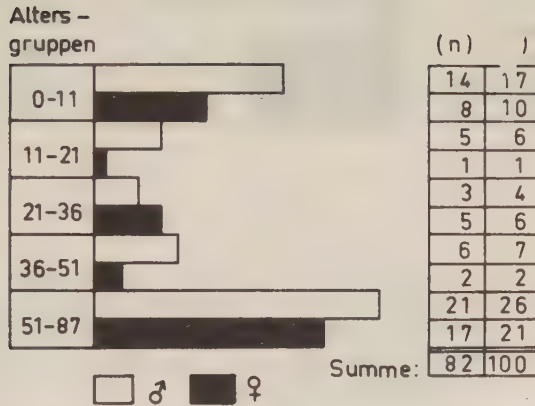


Abb. 11 Undifferenzierte Leukose: Alters- und Geschlechtsverteilung. (Absolute -n- und relative -%- Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der undifferenzierten Leukosen bezogen).

Wie aus Abb. 11 hervorgeht zeigen sich 2 deutlich ausgeprägte Altersgipfel: ein weniger stark ausgeprägter Gipfel innerhalb der ersten 11 Lebensjahre und ein absoluter Gipfel jenseits des 51. Lebensjahres.

Das männliche Geschlecht war leicht bevorzugt im Verhältnis 3:2

4.6.3. Organinfiltrate (s. Abb. 12)

4.6.4. Tumorbildung (s. Tab. 5)

4.7. lymphatische Leukose:

4.7.1. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Verlaufsformen (s. Abb. 13)

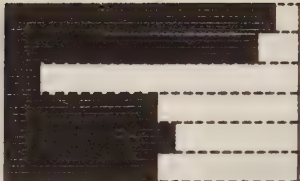
		(n) (%)
Milz		75 91
Leber		70 85
Meningen		10 12
Niere		42 51
Lymphknoten		49 60
Sonst. Lok.		42 51

Abb.12 Undifferenzierte Leukose: Organinfiltrate
(Absolute -n- und relative -%- Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der undifferenzierten Leukosen bezogen.)

Wie aus Abb. 12 hervorgeht sind Milz und Leber die am häufigsten infiltrierten Organe; es folgen in deutlichem Abstand Niere und Lymphknoten.

Knochenmark	Haut	Niere	Netz	Periost	Leber	Milz	Lymphknoten	Sonstige Lokalisation	Gesamtzahl 1)	davon tumorbildend 2)
1 (1)	1 (1)	10 (12)	-	-	4 (5)	3 (4)	3 (4)	18 (22)	82	27

Tab. 5 Undifferenzierte Leukose: Tumorbildung
(Die Zahlen in Klammer sind Prozentangaben, bezogen auf die Gesamtzahl der undifferenzierten Leukosen).
¹Gesamtzahl der undifferenzierten Leukosen.
²Die aufgeführten Tumoren können solitär oder

multipel auftreten (s.auch S. 44).

Bei nahezu jedem 8. Fall von undifferenzierter Leukose fand sich ein Tumor in der Niere und in jedem 20. Fall ließ sich ein Tumor in der Leber nachweisen.

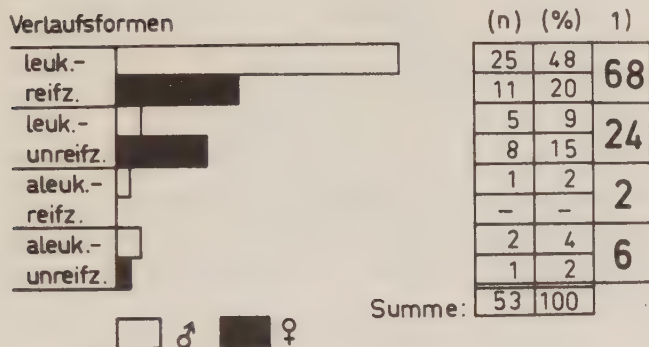


Abb. 13 Lymphatische Leukose: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Verlaufsformen.
 (Absolute -n- und relative -%- Häufigkeiten.
 Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der lymphatischen Leukosen bezogen.)
 1) relative Häufigkeiten (Summe der gleichartigen Verlaufsformen bei männl. u. weibl. Geschlecht).

Die überwiegende Mehrzahl der Fälle zeigte einen leukämisch-reifzelligen Verlauf. In deutlichem Abstand folgten die leukämisch-unreifzelligen Verlaufsformen. Das männliche Geschlecht war bevorzugt beteiligt im Verhältnis (3:2)

4.7.2. Alters- und Geschlechtsverteilung bei unterschiedlicher Verlaufsform

4.7.2.1. leukämisch-reifzellige Verlaufsform (s.Abb.14)

Der absolute Altersgipfel liegt jenseits des 51. Lebensjahres. Ein weiterer kleinerer Gipfel findet sich innerhalb der ersten 11 Lebensjahre.

4.7.2.2. leukämisch-unreifzellige Verlaufsform (s.Abb.15)

Hier zeigt sich ein mehr oder weniger gleichmäßig verteilter Befall aller Altersgruppen mit einer geringgradigen Bevorzugung der 5. Altersgruppe (51 - 87 Jahre).

4.7.2.3. aleukämisch-reifzellige Verlaufsform.

Es wurde nur 1 Fall diagnostiziert (68 J.,männl.)

4.7.2.4. aleukämisch-unreifzellige Verlaufsform

Diese Verlaufsform trat ebenfalls so selten auf, daß keine Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden können.

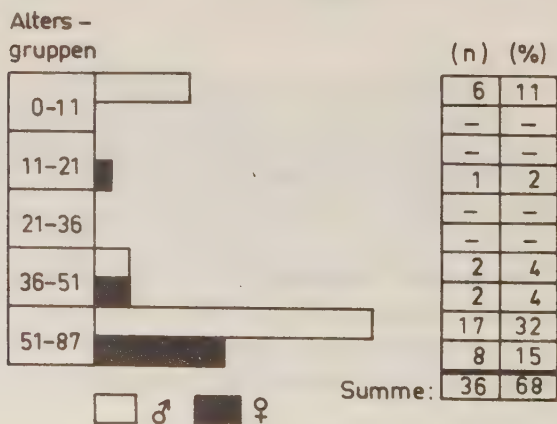


Abb.14 Lymphatische Leukose: Alters- und Geschlechtsverteilung bei leukämisch-reifzelliger Verlaufsform.
(Absolute -n- und relative -%- Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der lymphatischen Leukosen bezogen.)

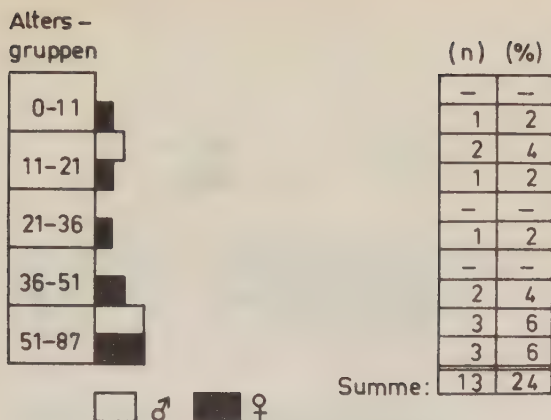


Abb. 15 Lymphatische Leukose: Alters- und Geschlechtsverteilung bei leukämisch-unreifezelliger Verlaufsform.

(Absolute - n - und relative - % - Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der lymphatischen Leukosen bezogen.)

4.7.3. Organinfiltrate

4.7.3.1. Milz (s. Abb. 16)

4.7.3.2. Leber (s. Abb. 17)

4.7.3.3. Meningen

Hier fanden sich insgesamt nur in 2 Fällen von leukämisch-unreifezelligem Verlauf Infiltrate.

4.7.3.4. Niere (s. Abb. 18)

4.7.3.5. Lymphknoten (s. Abb. 19)

4.7.3.6. sonstige Lokalisation (s. Abb. 20)

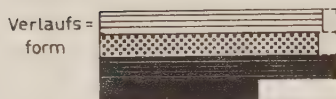
4.7.4. Tumorbildung (s. Tab. 6)

Die Tendenz zur Tumorbildung ist bei den leukämisch-unreifezelligen Formen am stärksten ausgeprägt. Im Vergleich zu den übrigen Verlaufsformen finden sich hier mehr als die Hälfte aller Tumoren bei lymphatischen Leukosen.

Jede 8. lymphatische Leukose ging mit einer Tumorbildung in Lymphknoten einher. Ebenso häufig fanden sich Tumoren in der Niere.



1) 2) 3)



36	34	94
13	12	92
1	1	100
3	2	66

Abb. 16 MILZ



36	33	92
13	12	92
1	1	100
3	1	33

Abb. 17 LEBER



36	20	56
13	8	62
1	1	100
3	3	100

Abb. 18 NIERE



36	33	92
13	12	92
1	1	100
3	1	33

Abb. 19 LYMPHKNOTEN



36	19	53
13	8	62
1	1	100
3	1	33

Abb. 20 SONSTIGE LOKALISATION

LYMPHOCYTÄRE LEUKOSE: ORGANINFILTRATE

¹ Gesamtzahl der Leukosen der jeweiligen Verlaufsform.

² davon mit Infiltrationen einhergehend

³ Anteil der infiltratbildenden Verlaufsformen (%)

Verlaufs- form	Knochen- mark	Haut	Niere	Netz	Periost	Leber	Milz	Lymph- knoten	Sonstige Lokalisa- tion	Gesamt- zahl 1)	davon tumor- bildend 2)
leuk - reifz	1 (3)	-	2 (6)	-	-	2 (6)	-	5 (14)	5 (14)	36	10
leuk - unreifz	-	-	2 (15)	-	-	-	2 (15)	1 (8)	3 (23)	13	5
aleuk - reifz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
aleuk - unreifz	1 (33)	1 (33)	2 (66)	-	-	2 (66)	-	1 (33)	1 (33)	3	2
Leukosen insgesamt 3)	2 (4)	1 (2)	6 (11)	-	-	4 (8)	2 (4)	7 (13)	9 (17)		

Tab. 6 Lymphatische Leukosen: Tumorbildung
 (Die Zahlen in Klammer sind Prozentangaben,
 bezogen auf die Zahl der Leukosen der je-
 weiligen Verlaufsform.)
¹Gesamtzahl der Leukosen der jeweiligen Ver-
 laufsform
²Die aufgeführten Tumoren können solitär
 oder multipel auftreten. (s. auch Tab.9)
³Die Prozentangaben sind auf die Gesamtzahl
 der lymphatischen Leukosen bezogen.

4.8. Myelofibrose:

4.8.1. Häufigkeit (s. Abb.1)

4.8.2. Alters- und Geschlechtsverteilung (s. Abb. 21)

Nahezu 75% der Fälle manifestierten sich nach dem
 51. Lebensjahr. Es zeigte sich eine stärkere Be-
 teiligung des weibl. Geschlechtes im Verhältnis
 3:2. Diese Relation verschiebt sich in
 der letzten Altersgruppe (51 - 87 Jahre)
 stärker zum weiblichen Geschlecht hin (5:2)

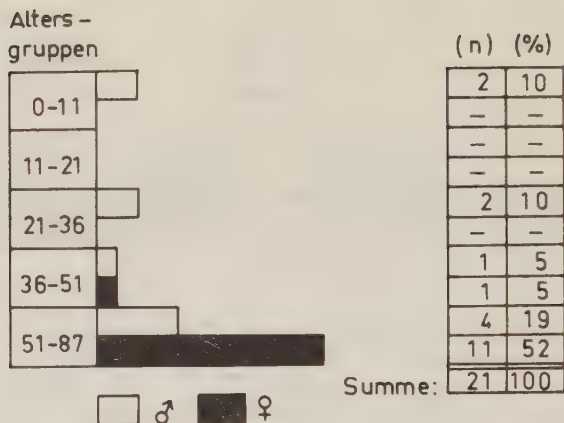


Abb. 21 Myelofibrose: Alters- und Geschlechtsverteilung
(Absolute -n- und relative -% Häufigkeiten. Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der Myelofibrosen bezogen.)

4.8.3. Organinfiltrate (s.Abb.22)

In 90% der Fälle konnten Infiltrate in Leber und Milz nachgewiesen werden. In jedem 2. Fall waren Lymphknoten und in jedem 3. Fall die Nieren infiltriert.

4.8.4. Tumorbildung (s.Tab.7)

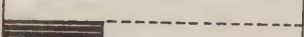
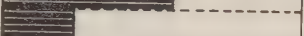
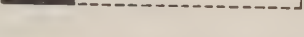
		(n) (%)
Milz		19 90
Leber		19 90
Meningen		— —
Niere		7 33
Lymphknoten		12 57
Sonst. Lok.		5 24

Abb.22 Myelofibrose: Organinfiltrate
(Absolute -n- und relative -% Häufigkeiten.
Die relativen Häufigkeiten sind auf die Gesamtzahl der Myelofibrosen bezogen.)

Knochenmark	Haut	Niere	Netz	Periost	Leber	Milz	Lymphknoten	Sonstige Lokalisation	Gesamtzahl 1)	davon tumorbildend 2)
-	2 (10)	3 (14)	1 (5)	-	2 (10)	-	3 (14)	4 (19)	21	6

Tab. 7 Myelofibrose: Tumorbildung
(Die Zahlen in Klammer sind Prozentangaben, bezogen auf die Gesamtzahl der Myelofibrosen.)
1 Gesamtzahl der Myelofibrosen
2 Die aufgeführten Tumoren können solitär oder multipel auftreten (s. auch S. 4^c)

4.9. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die granulocytären Leukosen mit 40%, die am stärksten vertretene Hämoblastose waren.

An 2. Stelle folgten die undifferenzierten Leukosen (nicht näher definierte Blastenleukosen) mit 31% und an 3. Stelle mit 20% die Lymphadenosen.

Die restlichen Fälle verteilten sich wie folgt:

4. Myelofibrosen:	8% (n=21)
5. monocytäre Leukosen:	3% (n=8)
6. Polycythämia vera:	2% (n=4)
7. erythroblastäre Leukosen:	2% (n=4)

Bei den granulocytären Leukosen überwogen die leukämisch-unreifzelligen Formen (53%), während bei den Lymphadenosen die leukämisch-reifzelligen Formen mit 68% den Hauptanteil stellten.

Sowohl bei den granulocytären als auch bei den lymphatischen Leukosen lag der absolute Altersgipfel jenseits des 51. Lebensjahres.

Neben einem kleineren Altersgipfel innerhalb der ersten 11 Lebensjahre, der sowohl bei den granulocytären als auch bei den lymphatischen Leukosen ausgeprägt war, fand sich bei den granulocytären Leukosen auch eine stärkere Beteiligung der mittleren Lebensalter.

Bei den granulocytären Leukosen fanden sich in nahezu allen Fällen Infiltrate in Milz (92%) und Leber (90%) und in jedem 2. Fall Infiltrate in Lymphknoten (51%) und Niere (44%).

Tumoren manifestierten sich vornehmlich in der Niere (8%) und der Leber (7%) wie auch in Milz (5%), Knochenmark, Lymphknoten (beide 4%) sowie in der Haut (2%) und im Periost (1%).

Bei den Lymphadenosen waren Milz (93%) und Leber (89%) in fast allen Fällen infiltriert, desgleichen die Lymphknoten (89%). In 64% der Fälle fanden sich Infiltrate

in der Niere.

Tumoren lokalisierten sich am häufigsten in den Lymphknoten (13%) und in der Niere (11%), weiterhin fanden sich Tumoren in der Leber (8%), in der Milz (4%), im Knochenmark (4%) und in einem Fall in der Haut (2%).

Bei den undifferenzierten Leukosen manifestierten sich 27% der Fälle innerhalb der ersten 11 Lebensjahre und knapp 50% der Fälle nach dem 51. Lebensjahr.

Die Milz war in 91 % und die Leber in 85% der Fälle infiltriert. Weniger häufig fanden sich Infiltrate in den Lymphknoten (60%) sowie in der Niere (51%). Im Gegensatz zu der relativ niedrigen Infiltrationsrate fanden sich Tumoren am häufigsten in der Niere (12%). Mit abnehmender Häufigkeit folgen die Leber (5%), Milz und Lymphknoten (je 4%) sowie Knochenmark und Haut (je 1%). Bei 21 Fällen von Myelofibrose manifestierten sich 75 % nach dem 51. Lebensjahr.

Organinfiltrate ließen sich fast regelmäßig in Milz und Leber (je 90%),weniger häufig in Lymphknoten (57%) und in der Niere (33%) nachweisen.Auch hier fällt auf, daß ungeachtet einer relativ niedrigen Infiltrationsrate die Niere der Ort der häufigsten Tumorbildung ist (14%).

Ebenso oft fanden sich Tumoren in Lymphknoten. In Leber und Haut waren in je 10% der Fälle ein Tumor nachweisbar,desweiteren fand sich in einem Fall 1 Tumor in dem Netz.

In den beiden jüngsten Fällen einer primären Osteomyelofibrose ließen sich Tumoren nachweisen, die als Megakaryocytoe diagnostiziert wurden.Im 1. Fall fanden sich die Tumoren im Bereich der Milznische (Splenektomienarbe) sowie im Netz, Peritoneum und Mesenterium. Im 2. Fall lokalisierten sich die Tumoren in der Niere, in der Leber und im Knochenmark des Femur.

Bei 8 Fällen von monocytärer Leukose konnten in allen Fällen Infiltrate in Milz und Leber nachgewiesen werden.

Die Lymphknoten waren in 7 Fällen infiltriert. In jedem 2. Fall fanden sich Infiltrate in der Niere. In 2 Fällen konnten Tumoren in den Lymphknoten nachgewiesen werden, desweiteren fand sich je 1 Tumor in Knochenmark, Leber und Milz.

Bei 4 Fällen von Polycythämia vera ließ sich nur in 1 Fall eine Infiltration der Leber und der Milz nachweisen. Eine Tumorbildung wurde nicht beobachtet.

Bei 4 Fällen von erythroblastärer Leukose fanden sich in 2 Fällen jeweils Infiltrate in Leber und Milz, desweiteren in einem der beiden Fälle in der Niere und in dem anderen Fall zusätzlich in Lymphknoten. Auch hier konnte keine Tumorbildung nachgewiesen werden.

4.10. Vergleich:

4.10.1. Die Infiltrationsmuster der myeloischen und lymphatischen Leukosen sind einander identisch. Die am häufigsten infiltrierten Organe waren jeweils Milz und Leber. Es folgten Lymphknoten und Niere, die bei den Lymphadenosen stärker infiltriert waren.

4.10.2. Tumoren lokalisierten sich bei den myeloischen Leukosen am häufigsten in der Niere, bei den Lymphadenosen in den Lymphknoten. In den letzteren Fällen war die Niere zweithäufigster Ort einer Tumorbildung. Die weitere Reihenfolge ist bei beiden Leukoseformen die gleiche: mit abnehmender Häufigkeit folgen jeweils Leber, Milz, Knochenmark und Haut als Orte einer Tumorbildung. Bei den myeloischen Leukosen fanden sich in den Lymphknoten ebensoviele Tumoren wie im Knochenmark. Im Unterschied zu den myeloischen Leukosen ließ sich bei den Lymphadenosen kein Tumor im

Periost nachweisen. Allerdings muß hinzugefügt werden, daß sich nur in 1 Fall von granulocytärer Leukose 1 Tumor im Periost vorfand.

4.10.3. Der Versuch einer Korrelation zwischen den jeweiligen Verlaufsformen der unterschiedlichen Leukosetypen und der Neigung zur Tumorbildung im Sinne einer Organdisposition war erfolglos, d.h. es besteht keine Beziehung zwischen Leukosetyp und der Neigung zur Tumorbildung, auch nicht im Sinne einer Organdisposition.

Wie bereits erwähnt konnten auch keine spezifischen Infiltrationsmuster nachgewiesen werden, d. h. es gibt kein Infiltrationsmuster, das Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Leukose im diagnostischen Sinne erlaubt.

Einschränkend muß festgestellt werden, daß alle Ergebnisse die Befunde einer nach konventioneller pathologisch-anatomischer Methodik erfolgten Diagnostik darstellen. Deshalb ist eine genaue ätiologische Zuordnung der Tumoren meistens nicht möglich gewesen. Aus diesen Gründen kann auch zu der Frage, ob im Einzelfall ein leukotisches Sarkom oder ein sog. Reticulosarkom bei einer Leukose vorlag, keine Stellungnahme erfolgen. Mögliche Einflüsse einer Therapie wurden ausgeklammert.

5. Diskussion:

5.1. granulocytäre Leukose

In unserem Material ist die häufigste Form der Leukose die granulocytäre Leukose. Hinsichtlich der Verlaufsform dominierten die unreifzelligen Formen, die klinisch den akuten myeloischen Leukämien ent-

sprechen, während die reifzelligen Formen - die CLM der Kliniker - an 2. Stelle rangiert.

Es muß an dieser Stelle betont werden, daß es schwierig erscheint, die tatsächlichen Relationen exakt zu erfassen. Mögliche Fehlerquellen einer Umverteilung tatsächlicher Häufigkeiten sind auf folgende Tatsachen zurückzuführen:

1. undifferenzierte granulocytäre Leukosen werden nicht näher definierten akuten Leukosen zugeordnet.
2. chronische Verlaufsformen, die erst im Rahmen eines finalen Myeloblastenschubs diagnostiziert worden sind, wurden entsprechend den hämatologischen Befunden den akuten Verlaufsformen zugerechnet.

Weitere Schwierigkeiten eines Vergleiches ergeben sich aus der Tatsache, daß die akuten granulocytären Verlaufsformen mit akuten Verlaufsformen der übrigen Hämoblastosen - vornehmlich der lymphopoeitischen Reihe - gewöhnlich unter dem Sammelbegriff "akute Leukämien" schlechthin erfaßt werden.

Somit lassen sich genauere Vergleiche nur bei den reifzelligen Verlaufsformen durchführen.

Wenn man wie WINTROBE (1967) die chronische Myelose in Relation zu akuten und chronischen lymphatischen, akuten und chronischen myeloischen Leukosen und den Monozytenleukämien setzt, ergibt sich in unserem Material eine Beteiligung von 25.2%. Dieser Wert entspricht auch den Angaben von WINTROBE, der eine relative Häufigkeit von 26.6 % feststellte.

Bei den reifzelligen Verlaufsformen sind nach unseren Befunden sowohl die mittleren als auch die höheren Lebensalter betroffen, letztere etwa doppelt so häufig. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur (BRAUNSTEINER 1969, BEGEMANN u. Mitarb. 1970, EHRHART 1972).

Die unreifzelligen Verlaufsformen zeigten in unserem Material in den früheren und mittleren Lebensaltern eine nahezu gleichmäßig verteilte Häufigkeit und einen absoluten Altersgipfel nach dem 51. Lebensjahr. Je nach Verfasser variieren die Angaben in der Literatur. Man findet sowohl Angaben von einem stärker betonten Auftreten im Kindesalter (BRAUN-STEINER 1969), einer nahezu gleichermaßen stark ausgeprägten Beteiligung aller Lebensalter mit einer leichten Bevorzugung des 2. Dezenniums (BEGEMANN u. Mitarb. 1970) sowie einem verstärkten Auftreten nach dem 50. Lebensjahr (ERHART 1972).

Hinsichtlich der Geschlechtsbeteiligung fand sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes im Verhältnis 4:3. Diese Beobachtung entspricht den überwiegenden Angaben in der Literatur (VIDEBACK 1960, MUSSHOF 1969, ERHART 1972).

In nahezu allen Fällen fanden sich Infiltrate in Milz und Leber und in jedem 2. Fall in Lymphknoten und Niere. Nach RAPPAPORT (1966) können Infiltrate grundsätzlich in jedem Gewebe gefunden werden; die einzigen, nahezu regelmäßig infiltrierten Organe sind Leber und Milz. Tumoren lokalisierten sich vornehmlich in Niere und Leber, desweiteren in Milz, Knochenmark, Haut und Periost.

RS, die im Rahmen einer granulocytären Leukose diagnostiziert wurden entstammten in erster Linie dem Knochengewebe (LUSCHER 1960, GARBSCH u. Mitarb. 1963, LAZLO u. GRODE 1965, FUKUDA 1968, KATER u. Mitarb. 1972), an 2. Stelle folgten RS in den Lymphknoten (BEUTLER 1954, MARIN-PADILLA 1964, LAZLO u. GRODE 1965, KRASZANI u. Mitarb. 1967, LOWENBRAUN 1971). Dritthäufigste Lokalisation ist die Haut (MARIN-PADILLA 1964, LAZLO u. GRODE 1965). Es folgen Milz (GARBSCH

u. Mitarb. 1963, LAZLO u. GRODE 1965) und die Niere (LAZLO u. GRODE 1965).

Granulocytäre Sarkome lokalisieren sich vornehmlich im Bereich der Schädelknochen, des Sternums, der Rippen, Wirbelkörper und der Beckenknochen (RAGINS u. TINSLEY 1950, COMINGS u. Mitarb. 1965, RAPPAPORT 1966, HURWITZ u. Mitarb. 1967, WIERNICK u. SERPICK 1970). Sie entstammen in den überwiegenden Fällen dem Periost (RAPPAPORT 1966) und können Skelettmuskulatur (RAGINS u. TINSLEY 1950), Pleura (COMINGS u. Mitarb. 1965) und gelegentlich das Myocard (DAMESKEK u. GUNZ 1964) befallen. Schilddrüse, Thymusdrüse, Lunge, Magen, Pankreas, Darm und Harnblase (BRANNAN 1926) sowie Ovarien (HINKAMP u. SZANTO 1958, GRALNICK u. DITTMAR 1969), Haut (WIERNICK u. SERPICK 1970, MASON 1973) und Lymphknoten (LAZLO u. GRODE 1965) sind weniger häufig befallen. Neben der Affinität zu dem Periost muß weiterhin noch eine bevorzugte Lokalisation in den Meningen (RAPPAPORT 1966, WIERNICK u. SERPICK 1970) erwähnt werden.

5.2 monocytäre Leukose

Die niedrige Anzahl der monocytären Leukosen in unserem Material läßt weder eine Aussage noch einen Vergleich zu.

LEDER (1967) nimmt an, daß etwa 1/3 der akut verlaufenden Myelosen Monocytenleukämien bzw. myelomonocytäre Leukämien sein können.

Er ist der Auffassung, daß nahezu alle bisherigen Studien über Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, die je nach Verfasser relativ divergente Ergebnisse beinhalten, nicht die tatsächliche Situation widerspiegeln. Solche Ergebnisse sind seiner Meinung nach nur mittels eines cytochemisch gesicherten Materials möglich. Bislang existieren keine größeren derartigen Studien.

Bei den 20 von LEDER erfaßten Fällen zeigte sich folgende Altersverteilung: 4 Fälle lagen im Kindesalter, 2 weitere im mittleren Erwachsenenalter und alle restlichen Fälle manifestierten sich jenseits des 60. Lebensjahres.

In 8 Fällen war das männliche Geschlecht, in 12 Fällen das weibliche Geschlecht betroffen.

Das Infiltratmuster entsprach vollkommen dem der myeloischen Leukämien. Das Auftreten von Monocytomen ist bislang nur von einigen Autoren beschrieben worden (MITCHELL 1935, HITTMAIR 1950, PORTER u. WOODLIFF 1951, ROSS 1955, LÖHR u. HILL 1973)

5.3. Polycythämia vera

Auch hier war die Anzahl der Fälle (4) zu gering um irgendwelche Gesetzmäßigkeiten ableiten zu können, oder einen Vergleich mit Angaben in der Literatur zuzulassen.

Zahlenangaben, die die Stellung der Polycythämia vera innerhalb der Hämoblastosen erfassen, konnten in der zugänglichen Literatur nicht gefunden werden.

Der Verlauf ist immer leukämisch.

Neben der Proliferation der erythroblastären Zellreihe ist auch eine Vermehrung der granulocytären und megakaryocytären Zellen zu beobachten (ROTTER u. BÜNGELER 1955, RAPPAPORT 1966, BEGEMANN u. Mitarb. 1970). Der Erkrankungsgipfel liegt im 5. Lebensjahrzehnt (WASSERMANN 1954, BEGEMANN u. Mitarb. 1970)

Angaben über die Geschlechtsverteilung werden mit 1:1 wiedergegeben, wobei Männer etwas häufiger befallen sein sollen (ROTTER u. BÜNGELER 1955, BEGEMANN u. Mitarb. 1970).

Infiltrate finden sich am häufigsten in der Milz,

weniger häufig in Leber, Lymphknoten und Niere (ROTTER u.BÜNGELER 1955).

Eine Tumorbildung im Rahmen einer Polycythämia vera ist in der zugänglichen Literatur bislang noch nicht beschrieben worden.

5.4.erythroblastäre Leukose

Auch hier war die Anzahl der Fälle (4) zu gering. Man unterscheidet nach HARWERTH (1970) folgende Formen:

1. akute Erythrämie
2. chronische Erythrämie
3. Erythroleukämie

Sowohl die akute Erythrämie als auch die Erythroleukämie sind relativ seltene Erkrankungen. BEGEMANN u. Mitarb. fanden in einer Studie von 342 Fällen akuter Leukämien 23 Fälle von Erythroleukämien (7%) und 4 akute Erythrämien.

Die chronische Erythrämie wurde bisher nur bei Erwachsenen beobachtet (ROTTER u.BÜNGELER 1955).

Die Zahl der bisher mitgeteilten Fälle ist so gering, daß noch keine genauen Angaben über die Häufigkeit möglich sind (BEGEMANN u.Mitarb. 1970.)

Infiltrate findet man im Sinne einer extramedullären Hämoopoese (ROTTER u.BÜNGELER 1955).

Die akute Erythrämie, die als Pendant zur akuten myeloischen Leukämie (AML) zu sehen ist, (ROSENBAUM 1957) kann mit einer Blastombildung einhergehen (SIEDE u.ROTTER 1950, PRIBILLA 1972). Diese Blastome, die als Erythroblastome (PRIBILLA 1972), oder als maligne Erythroblastome (SIEDE u.ROTTER 1950)

bezeichnet werden, imponieren als lokal stärker betonte, diffuse Neoplasie des erythropoetischen Systems (BIRKLE 1951) oder als umschriebene Blastome (PRIBILLA 1972).

Eine Tumorbildung wurde in Milz, Leber und anderen Organen (PRIBILLA 1972) sowie in den Lymphknoten (BIRKLE 1951) beobachtet.

Der von SIEDE u. ROTTER (1950) als malignes Erythroblastom publizierte Fall erscheint den Verfassern retrospektiv der Gruppe der sog. Megakaryocytenleukämien zugehörig, da - vorwiegend im Knochenmark - gleichzeitig massenhaft, ganz atypische mehrkernige Riesenzellen vorgefunden wurden.

5.5 megakaryocytaire Leukose

Es wurde kein Fall als sicher diagnostiziert. Wahrscheinlich ist die Diagnose klinisch meist nicht zu stellen, da die megakaryocytaire Myelose zur "Myelofibrose verfasert (ROTTER u. BÜNGELER 1955) und klinisch als Myelofibrose-Syndrom imponiert.

Auch die Polykaryocyctosen (ROHR 1960) und andere atypische Riesenzellmyelosen in der Literatur sind wahrscheinlich megakaryocytaire Myelosen, die nur deshalb als atypische Riesenzellmyelosen aufgefaßt werden, weil mit den üblichen Methoden histologischer Diagnostik der megakaryocytaire Charakter nicht erkannt wurde (BURKHARDT u. Mitarb. 1969, GEORGII u. VYKOUPIIL 1972). Die megakaryocytaire Myelose ist selten. Sie verläuft zum Teil chronisch, zum Teil akut (ROTTER u. BÜNGELER 1955) meist jedoch aleukämisch (ROTTER u. BÜNGELER 1955), (GEORGII u. VYKOUPIIL 1972). Bei leukämischen Verlaufsformen sind extramedulläre Infiltrate auf Milz, Lymphknoten und Leber beschränkt (RAPPAPOORT 1966). Eine vornehmliche Beziehung der megakaryocytairen Myelose besteht einerseits zur Polycythämia vera (BEGEMANN u. Mitarb.

1970, CALABRESI 1958, GEORGII u. VYKOUPIIL 1972) und andererseits zur Osteomyelofibrose (HEWAR 1937, ROTTER u. BÜNGELER 1955, ROHR 1960, FISCHER 1968, BEGEMANN u. Mitarb. 1970).

Von der Polycythämia vera unterscheidet sich die megakaryocytaire Myelose durch das massive Auftreten von Promegakaryocyten, Megakaryoblasten und atypischen Megakaryocyten in herdförmiger Anordnung (GEORGII u. VYKOUPIIL 1972). Differentialdiagnostisch muß weiterhin eine granulocytäre Leukose ausgeschlossen werden, da im Rahmen einer megakaryocytären Myelose eine gesteigerte Granulopoese vorliegen kann (BEGEMANN u. Mitarb. 1970, GEORGII u. VYKOUPIIL 1972). In 12 bioptisch gesicherten Fällen von megakaryocytärer Myelose fanden GEORGII u. VYKOUPIIL (1972) in 10 Fällen das Vorliegen einer Mischform im Sinne einer megakaryocytär-granulocytären Myelose und in 2 Fällen eine reine megakaryocytaire Myelose.

Nach den Beobachtungen von GEORGII u. VYKOUPIIL (1972) sind extramedulläre Megakaryocytome relativ häufig. So fanden sie autoptisch bei 5 Fällen von megakaryocytärer Myelose in 3 Fällen große Megakaryocytome in Leber, Lunge, Pankreas und Lymphknoten sowie im Knochenmark der Wirbelsäule.

5.6 undifferenzierte Leukose

Die Zuordnung von Leukosen in die Gruppe der undifferenzierten Leukosen erfolgte ausschließlich nach morphologischen Kriterien, somit war also einzig der Differenzierungsgrad der Zellen entscheidend. In der Literatur entsprechen diese Fälle den ebenfalls akuten Verlaufsformen myeloischer und lymphoblastärer Leukosen. Eine exakte Einordnung ist jedoch in der Mehrzahl der Fälle nur cytochemisch möglich. Die Untersuchungen im vorliegenden Material erbrachten eine relative Häufigkeit von 31%, also nahezu jede 3. Hämoblastose war eine undifferenzierte Leukose. Zu dem gleichen Ergebnis (31%) kamen GUNZ u. BURRY 1963 nach einer Studie von 68 Fällen akuter Leukämien.

In den vorliegenden Fällen zeigten sich 2 deutliche Altersgipfel. Knapp mehr als 25% der Fälle manifestierten sich innerhalb der ersten 11 Lebensjahre, während nicht ganz die Hälfte der Fälle sich jenseits des 51. Lebensjahres entwickelte.

Die Schwierigkeit eines Vergleiches mit Angaben in der Literatur ergibt sich aus der Tatsache, daß undifferenzierte Leukämien keine spezifisch klinische Charakteristik zeigen, die eine Abgrenzung von anderen Formen akuter Leukämien erlauben würden (RAPPA-PORT 1966). Im einzelnen sei an dieser Stelle auf jeweilige Angaben bei den akuten Verlaufsformen unterschiedlicher Hämoblastosen verwiesen. Ergänzend sei hinzugefügt, daß im vorliegenden Material das männliche Geschlecht leicht bevorzugt war im Verhältnis 3:2. Das Infiltrationsmuster entsprach dem der myeloischen Leukosen, mit dem Unterschied allerdings, daß die Meningen relativ häufig infiltriert waren (12%). Keine andere Hämoblastose erreichte diese Infiltrationsrate.

Auch das Verteilungsmuster der Tumorlokalisation entsprach dem der myeloischen Leukosen

5.7 lymphatische Leukose

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, ist die lymphocytäre Leukose nach der granulocytären und undifferenzierten Leukose die dritthäufigste.

Wenn man, wie bereits erwähnt, die undifferenzierten Formen ihrem Ursprung entsprechend den unterschiedlichen Proliferationsreihen zuordnet und in diesen Fällen den Anteil an lymphopoetischen Formen den nach rein morphologischen Kriterien erfaßten lymphatischen Leukosen zurechnet, dann kann man diese Form der Leu-

kose nach den granulocytären Formen als die zweithäufigste Hämoblastose einstufen.

In 70% der Fälle handelte es sich um eine reifzellige Verlaufsform (=chronische Lymphadenose) während die restlichen 30% als unreifzellige Verlaufsformen (= akute Lymphadenose) imponierten.

Die reifzelligen Verlaufsformen sind in unserem Material mit 15.1% in dem Kollektiv der Hämoblastosen vertreten. Diese Angabe liegt unter den entsprechenden Angaben in der Literatur. So sind BEGEMANN u. Mitarb.(1970) der Auffassung, daß der Anteil der chronischen Lymphadeneosen mit 25% einzustufen ist. Bei den unreifzelligen Verlaufsformen, die in dem eigenen Material 6.5% der Hämoblastosen ausmachen, lassen sich aus den bereits erwähnten Gründen der Subsumierung in die Gruppe der akuten bzw. undifferenzierten Leukosen keine Vergleich anstellen. Bei den reifzelligen Verlaufsformen waren in erster Linie die höheren Lebensalter betroffen. Ein kleinerer Altersgipfel lag innerhalb der ersten 11 Lebensjahre. Nach Ausführungen von BEGEMANN u. Mitarb. (1970) liegt ein erster Altersgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Nach einem Häufigkeitsminimum innerhalb der 3.Dekade kommt es im Anschluß an das 50. Lebensjahr zur Ausbildung des absoluten Altersgipfels. Somit ergeben sich hierin weitgehende Ähnlichkeiten.

Bei den unreifzelligen Verlaufsformen fanden wir eine relativ homogene Altersverteilung mit einer stärkeren Betonung der höheren Lebensalter. Das männliche Geschlecht war bei den lymphocytären Leukosen im Verhältnis 3:2 bevorzugt beteiligt. Bei BEGEMANN u. Mitarb. (1970) ist die Geschlechtsbeteiligung etwas stärker zur männlichen Seite (70%) verschoben.

Nach RAPPAPORT (1966) ergibt sich eine Verteilung von 2:1 zu 3:1.

Organinfiltrate ließen sich in Milz und Leber sowie in Lymphknoten und Niere fast regelmäßig nachweisen. Tumoren manifestierten sich in unserem Material in erster Linie in den Lymphknoten, es folgten mit abnehmender Häufigkeit Niere und Leber sowie Milz, Knochenmark und Haut als weitere Orte einer Tumorbildung. Insgesamt gingen 28% der chronischen Lymphadenosen mit einer Neoplasie einher; das entspricht einem Konfidenzintervall von 14-46%. In dieses Intervall läßt sich das Ergebnis einer von HYMAN (1969) durchgeführten Studie von 209 Fällen chronischer Lymphadenosen aus 24 Jahren einordnen, derzufolge eine Syntropie in 34.4% vorlag

Hinsichtlich der zeitlichen Manifestation von malignem Lymphom und Lymphadenose ist die Entwicklung einer Leukämie nach Diagnose eines malignen Lymphoms gut bekannt (ROSENBERG u. Mitarb. 1961). Entscheidend für die Entwicklung einer Leukämie ist die zelluläre Matrix des malignen Lymphoms. BERMAN (1953) unterscheidet folgende Typen:

1. den Reticulumzelltyp
2. den Lymphoblastentyp
3. den Lymphocytentyp
4. den gemischten Typ, vornehmlich repräsentiert durch den Morbus Hodgkin.

An dieser Stelle sollen nur die ersten 3 Typen in ihrer Beziehung zur Lymphadenose interessieren.

Am häufigsten findet man den Lymphocytentyp mit einer chronischen Lymphadenose verbunden. BERMAN erachtet diesen Typ des malignen Lymphoms als die leukämische Form des Lymphoblastoms schlechthin. Auch der Lymphoblastentyp ist relativ häufig mit einem leukämischen Bild verbunden. So beobachteten GALL u. MALLORY (1942) eine Syntropie in 38% und BERMAN (1953) sogar in 50% der Fälle, während der Reticulumzelltyp fast ausschließlich einen leukämischen Verlauf zeigt.

5.8 Myelofibrose

In dem Kollektiv von 266 Hämoblastosen fanden sich 21 Fälle von Osteomyelofibrose (OM), dies ergibt eine Beteiligung von ungefähr 8%. Nach BEGEMANN u. Mitarb. (1970) ist die OM ebenso häufig wie die CML (25%).

Knap 75% der Fälle wurden nach dem 51. Lebensjahr diagnostiziert. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von BRAUNSTEINER (1969), ROTTER u. BÜNGELER (1955) sowie BEGEMANN u. Mitarb. (1970) insofern überein, als sie alle eine Beteiligung der älteren Lebensalter beobachteten.

Das weibliche Geschlecht war in unserem Material etwas stärker betroffen. Auf 12 Manifestationen beim weiblichen Geschlecht kamen 9 Manifestationen beim männlichen.

Nach ROTTER u. BÜNGELER (1955), BRAUNSTEINER (1969) sowie BEGEMANN u. Mitarb. (1970) sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen.

Neben der bereits erwähnten megakaryocytären Myelose kann desweiteren eine Polycythämia vera und eine mit Myelolan behandelte granulocytäre Myelose klinisch als Myelofibrose-Syndrom imponieren. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß einerseits megakaryocytäre und granulocytäre Myelosen sowie Fälle von Polycythämia vera als Myelofibrose und andererseits Myelofibrosen vornehmlich als granulocytäre Myelose diagnostiziert wurden.

Das bei den 21 Fällen beobachtete Infiltrationsmuster entsprach dem der granulocytären Myelose.

Dieser Befund bestätigt die Auffassung von ROTTER u. BÜNGELER (1955), BRAUNSTEINER (1969), GEORGII u. VYKOPIL (1972) derzufolge eine Myelofibrose als chronische granulocytäre Leukose imponieren kann.

Insgesamt 6 der 21 Myelofibrosen gingen mit einer Neoplasie einher. Diese Häufigkeit der Syntropie deckt sich mit den Angaben von LIEBERMANN u. Mitarb. (1965), die bei 3 von insgesamt 12 Myelofibrosen das Auftreten sog. myeloider Tumoren beschrieben. Sehr wahrscheinlich sind diese Tumoren, die sich unseren Beobachtungen zufolge ausschließlich extramedullär lokalisierten einer megakaryocytären Myelose zugehörig.

6. Anmerkungen zur Tumorfrequenz

In den bisherigen Ausführungen sind die Angaben zur Tumorfrequenz unter dem Gesichtspunkt der Manifestation in den verschiedenen Organen erfolgt. Somit läßt sich eine Aussage hinsichtlich des Ausmaßes einer Tumorbildung in verschiedenen Organen machen. Allerdings spiegelt die Tumorraten in den einzelnen Organen nicht die absolute Häufigkeit der Syntropie von Tumor und Leukose wieder. Diese ist nämlich höher als es die höchsten Tumorraten wiedergeben.

So fanden sich in insgesamt 28% der Fälle jeweils 1 oder mehrere Tumoren, d.h. daß jeder 4. Fall einer Hämoblastose mit einer Sarkombildung einherging.

Wenn man nach den einzelnen Leukosetypen aufschlüsselt, ergeben sich folgende Resultate:

6.1. granulocytäre Leukose (s.Tab.8)

6.2. lymphatische Leukose (s.Tab.9)

6.3. Blastenleukosen:

Anzahl der Fälle	n=82
Tumorfrequenz	n=27
Häufigkeit in %	33

6.4. Myelofibrose:

Anzahl der Fälle	n= 21
Tumorfrequenz	n= 6
Häufigkeit in %	30

6.5. monocytäre Leukosen:

Anzahl der Fälle	n=8
Tumorfrequenz	n=3
Häufigkeit in %	38

Verlaufs- form	Gesamt- zahl (n)	davon tumor- bildend	(%) 1)	Tumorfrequenz insgesamt %
leuk.- reifz.	38	9	24	26
leuk.- unreifz.	57	15	26	
aleuk.- reifz.	4	—	—	
aleuk.- unreifz.	7	3	43	

Tab.8 Granulocytäre Leukose: Tumorbildung

¹ Prozentangaben geben die relative Häufigkeit der Tumorbildung bei unterschiedlicher Verlaufsform wieder.

Am häufigsten fanden sich Tumoren bei den Blastenleukosen.

Die monocytären Leukosen erlauben infolge der niedrigen Fallzahl keine Verallgemeinerungen. Es folgen die lymphatischen Leukosen mit nahezu gleich großer Tumorfrequenz. Hervorgehoben werden muß die verstärkte Tumorbildung bei unreifzelligen Verlaufsformen.

Verlaufs- form	Gesamt- zahl (n)	davon tumor- bildend	(%) 1)	Tumorhäufigkeit insgesamt %
leuk.- reifz.	36	10	28	32
leuk.- unreifz.	13	5	38	
aleuk.- reifz.	1	—	—	
aleuk.- unreifz.	3	2	67	

Tab.9 Lymphatische Leukose: Tumorbildung
 1 Prozentangaben geben die relative
 Häufigkeit der Tumorbildung bei un-
 terschiedlicher Verlaufsform wieder.

Die Myelofibrose war in nahezu jedem 3. Fall mit einem Tumor verbunden.

An 4. Stelle rangieren die granulocytären Leukosen. Auch hier gilt, daß im Rahmen unreifzelliger Verlaufsformen vermehrt Tumoren gefunden werden.

Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß die vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Syntropie von Tumor und Leukose im Rahmen einer vornehmlich von dem Umfang des Materials beeinflussten Schwankungsbreite gesehen werden sollen (s.Abb.23)

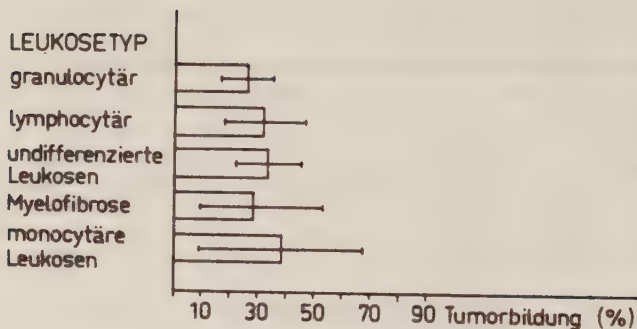


Abb. 23 Anzahl der tumorbildenden Leukosen, bezogen auf die Zahl des jeweiligen Leukosetyps mit 95% Konfidenzintervall (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen; 6. Auflage. Exakte Vertrauensgrenzen für Binomial verteilung, S.85 ff)

Anm.: "95% Konfidenzintervall" heißt: mit einer 95%-igen Sicherheit ist zu erwarten, daß Ergebnisse analoger Untersuchungen innerhalb der errechneten Grenzen liegen werden.

Diese auffällige Syntropie macht wahrscheinlich, daß es sich nicht um verschiedene Neoplasien, sondern um unterschiedliche Manifestationen derselben Neoplasie bei einem Patient handelt, wie in der Einleitung ausgeführt.

Pathogenetisch ist dann das lokale Sarkom als Metastase der Leukose zu verstehen.

Als nächster Schritt zur Stützung dieser These müßte eine exakte retro- und prospektive histologische, cytologische und enzymhistochemische Untersuchung von Sarkomen bei Leukosen erfolgen.

7. Anhang

7.1. Literaturverzeichnis

BECKMANN, H., J. RASTETTER, W. KABOTH: Klinische
Hämatologie, Stuttgart: Georg Thieme, 1970

BERMAN, L.: Malignant lymphomas. Their classification and relation to leukemia.
Blood 8, 195, 1953

BEUTLER, E.: The development of acute myelogenous leukemia in a patient with reticulum cell lymphoma. Ann.int.Med. 40, 1217-1222, 1954

BIRKLE, K.: Umschriebene Blastombildung bei akuter Erythroblastose.
Dtsch. Arch. klin. Med. 198, 212 - 222, 1951

BOURONCLE, B. A., B. K. WISEMAN, C. A. DOAN:
Leukemic reticuloendotheliosis.
Blood 13, 609-630, 1958

BRANNAN, D.: Chloroma; recent literature.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 38, 189-216, 1926

BRUNSTEINER, H.: Krankheiten des Blutes in:
Lehrbuch der inneren Medizin, Stuttgart:
Georg Thieme, 1969

BURKHARDT, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970

- CALABRESI, P.: Myeloproliferative syndrome with leukemia preceeding polycythaemia vera. A case report.
Blood 13, 642, 1958
- CHIARI, H.: Über eigentümliche Verlaufsformen von Hämoblastosen.
Beitr.path.Anat.130, 51-68, 1964
- CLAUSEN, K.P.: Reticulosarkomatosis in primary myelofibrosis.
Cancer 22, 136-141, 1968
- COMINGS, D.E., A.W. FAYEN, P. CARTER: Myeloblastoma preceeding blood and marrow evidence of acute leukemia.
Cancer 18, 253-258, 1965
- DAMESHEK, W., F. GUNZ: Leukemia. Chronic Granulocytic Leukemia, pp.168-173, New York-London: Grune & Stratton, 1964
- EHRHART, H.: Epidemiologie, Differentialdiagnose und Diagnose der chronischen myeloischen Leukämie in Leukämie, pp.387-398, Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1972
- FISCHER, R.: Neue Aspekte der pathologischen Anatomie der Leukosen.
Internist 9, 23-44, 1968
- FUKUDA, T.: Neoplastic reticulosis associated with chronic myelogenous Leukemia.
Virchows Arch.Abt. A 345, 310-323, 1968

GALL, E.A., T.B.MALLORY: Malignant lymphoma.

Am.J.Path., 18, 381-430, 1942

GARBSCH, H. L.PESCHL, E.E.REIMER, W.SIMON, J.ZEITL-
HOFFER: Chronische Myelose und Reticulosarkomatose.

Wien.Z.inn.Med. 44, 205-212, 1963

GARFINKEL, L.S., D.E.BENNETT: Extramedullary myelo-
blastic transformation in chronic myelocytic leu-
kemia simulating a coexistent malignant lymphoma.

Amer.J.clin.Path. 51, 638-645, 1969

GEORGII, A., K.F.VYKOUPIK: Pathologische Anatomie der
megakaryocytären Myelose in: R.GROSS u. J. van de
LOO: Leukämie pp. 25-28, Berlin-Heidelberg-New
York: Springer 1972

GRALNICK, H.R., K.DITTMAR: Development of myelobla-
stoma with massive breast and ovarian involve-
ment during remission in acute leukemia.

Cancer 24, 746-749, 1969

GUNZ, F.W., A.F. BURRY: Cellular types in acute leu-
kemia: diagnosis and significance.

J.Clin.Path. 16, 325-331, 1963

HARWERTH, H.G.: Akute und chronische Erythrämie
(Erythromyelose). in: SCHWIEGK, H.: Handbuch
der inneren Medizin, Bd II, 2. Teil, Blut und
Blutkrankheiten. Berlin-Heidelberg-New York, 1970

HEWAR, T.F.: Megakaryocytic myelosis with osteosclero-
sis.

J.Path.Bact. 45, 383-390, 1937.

HINKAMP, J.F., P.B. SZANTO: Chloroma of the ovary.

Am.J.Obst. & Gynec. 78, 812-816, 1959

HITTMAIR, A.: Die Frage der Metastasierung der Blutkrankheiten.

Krebsarzt 5, 257-262, 1950

HURWITZ, B.S. J.C. SUTHERLAND, M.D. WALKER: Central nervous system chloromas preceeding acute leukemia by one year.

Neurology 20, 545-551, 1967

HYMAN, G.A.: Increased incidence of neoplasia in association with chronic lymphocytic leukemia.

Scand.J. Haemat. 6, 99-104, 1969

JOSEPH, R.R., D.J.D. ZARAFONETIS, J.R. DURANT:

"Lymphoma" in chronic granulocytic leukemia.

Am.J.Med.Sci. 251, 417-427, 1966

KATER, F., W. PRIBILLA, M. VOGEL: Chronische myeloische Leukämie und Retothelsarkom in: Leukämie

pp.411-413, Berlin-Heidelberg-New York:

Springer, 1972

KRASZNAI, G., S. KERESZTURY, L. SZÜCS: Granulomatous giant cell reticulosis associated with cases of treated leukemia.

J.clin.Path. 20, 841-844, 1967

LAZLO, J., H.E. GRODE: Granulocytic leukemia and reticulum cell sarcoma.

Cancer 20, 545-551, 1965

LEDER, L.D.: Der Blutmonocyt

Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967

LIBRE, E.P., W. Mc FARLAND: Chronic myelogenous leukemia. Possible association with reticulum cell sarcoma.

Arch.int.Med. 119, 626-630, 1967

LIEBERMANN, P.H., R.V. ROSSVOLL, A.B. LEY:

Extramedullary myeloid tumors in primary myelofibrosis.

Cancer 18, 727-736, 1965

LÖHR, J., K. HILL: Zur Tumorbildung bei Leukosen.

Blut, 1973, im Druck

LOWENBRAUN, S., J.C. SUTHERLAND, M.J. FELDMAN, A.A.

SERPICK: Transformation of reticulum cell sarcoma to acute leukemia.

Cancer 27, 579-585, 1971

LÜSCHER, M.: Reticulosarkom des Humerus mit Spontanfraktur bei chronischer myeloischer Leukämie.

Schweiz.med.Wschr. 90, 983, 1960

LUSHER, J.M.: Chloroma as a presenting feature of acute leukemia

Am.J.Dis.Child. 108, 62-66, 1964

MARIN-PADILLA, M., H.D. FAHIMI, W.C. MOLONEY: Leukemic reticulum cell sarcoma terminating in acute leukemia.

Am.J.clin.Path. 41, 402-410, 1964

- MASON, T.E., R.S.DEMAREE, C.J.MAROLIS: Granulocytic sarcoma (chloroma) two years preceeding myelogenous leukemia.
Cancer 31, 423-432, 1973
- MITCHELL, L.A.; Malignant monoblastoma, a variant of monocytic leukemia.
Ann.int.Med. 8, 1387-1394, 1935
- MOERTEL, C.G., M.B.DOCKERTY, A.H.BAGGENSTOSS: Multiple primary malignant neoplasms. Tumors of different organs.
Cancer 14, 231-236, 1961
- MUSSHOFF, K., L.BOUTIS, P.OBRECHT, T.KARSCH: Die Lebens-
erwartung der chronischen myeloischen Leukämie in
Abhängigkeit von individuellen und krankheitsspezi-
fischen Faktoren und der Therapie.
Klin.Wschr. 47, 179, 1969
- PORTER, R., H.J. WOODLIFF: Monocytic leukemia. Report
of a case showing unusual features.
Acta haemat. 21, 118-128, 1959
- PRIBILLA, W.: Erythrämie und Erythroleukämie in :
Leukämie pp.369-380, Berlin-Heidelberg-New York,
Springer, 1972
- RAGINS, A.B., M. TINSLEY: Chloroma. Report of a case.
J. Neuropathol.Exp.Neurol. 2, 186-192, 1950
- RAPPAPORT, H.: Tumors of the hemapoetic system in:
Atlas of Tumor Pathology III/8
Armed Forces Institute of Pathology, Wash., 1966

REARDON, G., W.C. MOLONEY: Chloroma and related myeloblastic neoplasms.

Arch. intern. Med. 108, 864-871, 1961

ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark.

Stuttgart, Georg Thieme, 1960

ROSENBAUM, F.J.: Beitrag zur Frage des malignen Erythroblastoms.

Folia haemat. 74, 1-12, 1957

ROSENBERG, S.A., H.D. DIAMOND, L.F. CRAVER: Lymphosarcoma. The effects of therapy and survival in 1269 patients in a review of 30 years' experience.

Medicine 40, 31-84, 1961

ROSS, R.R.: Chloroma and chloroleukemia.

Am. J. Med. 18, 671-676, 1955

ROTTER, W., W. BÜNGELER: Blut und blutbildende Organe in: M. STAEMMLER: Lehrbuch der spez. Pathol.

Anatomie, Berlin, Walter de Gruyter & Co, 1955

SIEDE, W., W. ROTTER: Das maligne Erythroblastom.

Dtsch. Arch. klin. Med. 197, 327-352, 1950

STORTI, E., C. MAURI, T. ARTUSI, A. TRALDI, G.L. VACCARDI: Zusammentreffen von Leukämie und neoplastischen Lymphopathien.

Münch. med. Wschr. 109, 1597-1609, 1967

SUGARBAKER, E.D., L.F. CRAVER: Lymphosarcoma;
a study of 196 cases with biopsy.
J.A.M.A. 115, 17-23, 1940

VIDEBAEK, A.: Some clinical aspects of leukemia.
Acta haemat. (Basel) 24, 54, 1960

WASSERMAN, L.R.: Polycythaemia vera - 1st course
and treatment: relation to myeloid metaplasia
and leukemia.
Bull. New York Acad. Med. 30, 343-375, 1954

WIERNICK, P.H., A.A. SERPICK: Granulocytic sarcoma
(chloroma).
Blood 35, 361-369 1970

WINTROBE, M.M.: Clinical hematology.
Lea & Febiger: Philadelphia 1967

ZEFFREN, L.J., J.E. ULTMANN: Reticulum cell sarcoma
terminating in acute leukemia.
Blood 15, 277-284, 1960

7.2. Dokumentationsbogen

TUMORBILDUNG BEI HÄMOBLASTOSEN

Sekt.Nr. -----

1 2 3 4 5 6 7 8

Geschlecht: männl. (1) - weibl. (2) -----

9

1. Alter

1.1. Beginn der Erkrankung (Jahre) -----

10 11

1.2. Dauer (Monate) -----

12 13 14

1.3. Exitus (Jahre) -----

15 16

2. patholog.anatom. Diagnose

1= bekannt

2= aus Unterlagen nicht ersichtlich

17

2.1. granulopoetisch -----

1 = leuk.-reifz.

18

2 = leuk.-unreifz.

3 = aleuk.-reifz.

4 = aleuk.-unreifz.

5 = nein

2.2. monocytär -----

19

1 = ja

2 = nein

2.3. erythroblastär -----

20

1 = ja

2 = nein

2.4. megakaryocytär -----

21

1 = ja

2 = nein

2.5. lymphocytär -----

22

1 = leuk.-reifz.

2 = leuk.-unreifz.

3 = aleuk.-reifz.

4 = aleuk.-unreifz.

5 = nein

2.6. Polycythämia vera -----

23

1 = ja

2 = nein

2.7. undiff. Leukose (Blastenleukose) -----

24

1 = ja

2 = nein

2.8. Myelofibrose -----

25

1 = ja

2 = nein

3. Extrafocale Lokalisation

3.1. Organinfiltrat ja (1) - nein (2)

3.1.1. Milz _____ ☐ 26

3.1.2. Leber _____ ☐ 27

3.1.3. Meningen _____ ☐ 28

3.1.4. Niere _____ ☐ 29

3.1.5. Lymphknoten _____ ☐ 30

3.1.6. sonstige Lokalisation _____ ☐ 31

3.2. Tumorbildung ja (1) - nein (2)

3.2.1. Knochenmark _____ ☐ 32

3.2.2. Haut _____ ☐ 33

3.2.3. Niere _____ ☐ 34

3.2.4. Netz _____ ☐ 35

3.2.5. Periost _____ ☐ 36

3.2.6. Leber _____ ☐ 37

3.2.7. Milz	38
3.2.8. Lymphknoten	39
3.2.9. sonstige Lokalisation	40

Lebenslauf

Am 9. März 1947 wurde ich als Sohn des Lehrers Helmut Mees und seiner Ehefrau Gertrude Mees, geb. Rothenmeyer, beide wohnhaft in St. Johann, in Sprendlingen / Rhh. geboren.

Von Ostern 1953 bis Ostern 1957 besuchte ich die christl. Simultanschule in St. Johann und wechselte anschließend über auf das Staatl. Neusprachl. und Math. Naturwissenschaftl. Gymnasium in Alzey.

Am 30. März 1961 verstarb mein Vater.

Meine Mutter ist seit dem 13. Dez. 1963 wieder verheiratet.

Meine Reifeprüfung legt ich im Februar 1966 an dem Staatl. Gymnasium in Alzey ab.

Vom 4. April 1966 bis zum 4. April 1968 war ich freiwilliger Angehöriger der Bundeswehr (Sanitätstruppe).

Am 25. Okt. 1968 wurde ich zum Leutnant der Reserve ernannt.

Im Herbst 1968 verzog ich mit meinen Eltern nach Mainz. Seit dem 11. April 1968 bin ich als ordentlicher Studierender der Medizin an der Med. Fak. der Joh.- Gutenberg Universität in Mainz immatrikuliert.

Nach dem 2. Semester legte ich im Frühjahr 1969 die Naturwissenschaftl. Vorprüfung, nach dem 5. Semester im Herbst 1970 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Am 29.11.73 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Ich danke Herrn Dr. Foltin und Herrn Dr. Friedel für die tatkräftige Unterstützung bei der Bewältigung statistischer Probleme.

Ferner danke ich Herrn Meyer für die mit viel Sorgfalt gestalteten Zeichnungen der Tabellen und Abbildungen sowie Fräulein K. Brix für technische Assistenz.

Besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. K. Hill für die Themenstellung und die unermüdliche Bereitschaft zur Hilfe bei Abfassung der Arbeit.

